



Bírálat Dr Balogh Péter MTA doktori értekezéséhez

A konzisztens, magas színvonalú MTA doktori értekezés témája az immunológia egy méltatlanul elhanyagolt területe, a mesenchimális elemek szerepe az immunrendszer egyedfejlődésében és működésében. Még az immunológia tudományának aktív művelői is hajlamosak arra, hogy a nyirokszervek vázát egyfajta passzív állványzatként, vázként, inert “szivacsként” kezeljék, és más kontextusban is elhanyagolják a nem hematopoietikus eredetű elemek szerepét az immunválaszban. Az értekezés rámutat arra, hogy az immunszervek kötőszöveti eredetű mátrixa heterogén, több sejttípust ölel fel, melyek funkciója is sokrétű. Arra is rámutat, hogy az immunszervek kialakulásához és funkciójához a mátrix és az immunsejtek folyamatos, jól szabályozott, kétirányú kommunikációjára van szükség. Tárgyalja a follikuláris dendritikus sejtek differenciációját és funkcióját. Kiterjedten foglalkozik a nyirokszervek kialakulásában kulcsszerepet játszó Nkx2-3 transzkripciós faktorról. Végül egy új “immunszerv”, a follicle lymphoid aggregate, felfedezéséről számol be. Mindezeket a szerző egy 16 évet felölelő publikáció-folyamból bontja ki.

A kiváló stílusban megírt, magyar nyelvű értekezés önmagában 181 oldal, beleértve a körülbelül 300 hivatkozást. Az értekezés függelékét képezik a témában korábban megjelent cikkek.

A munka alapját az értekezéssel egybekötött 21 közlemény adja, ezekből 5 első, 10 utolsó szerzős, tehát nem kétséges ezekben a szerző meghatározó szerepe. Emellett további 15, rokon területen megjelent, saját publikációt is listáz a szerző. A publikációk mennyiségét és minőségét nem tükrözi híven a rájuk kapott hivatkozások száma (567), ennek oka a kutatások rendkívüli specializáltsága és újszerűsége, így ez semmiképp nem tekinthető hátránynak, inkább a terület sajátosságának.

A dolgozat magyarsága, stílusa kifogástalan. A munka erősségei között vannak a magukért beszélő, esztétikai élményt is nyújtó szövettani képek és a megértést segítő grafikák.

A szerző által használt módszertan modern, adekvát a vizsgált kérdések megválaszolására.

Ahogy az rangos lapokban megjelent publikációk estében várható, az közölt eredmények megfelelően alátámasztják a szerző interpretációját. Ennek megfelelően a szerző által felsorolt tudományos eredmények mindegyikét új eredményként fogadom el, illetve bizonyítottnak látom.

A szerző ezeket az eredményeket 15 pontban foglalja össze. Ezek az eredmények, a bírálattátekintethetőségét javítandó, némileg átrendezve-összevonva, a következők:

- A szerző számos új monoklonális antitestet állított elő és karakterizált. Ezek nagy része új, immunszerv strómára specifikus monoklonális ellenanyag. A maga által előállított antitestek felhasználásával a szerző kimutatta, hogy az egér lép endotélje és kötőszöve dinamikus és heterogén, és ennek a heterogenitásnak a létrejöttében az immunsejtkomponensnek is szerepe van.
- Kimutatta, hogy a follikuláris dendritikus sejtek immunkomplex-kötő kapacitása a posztnatális időszakban B-sejt függő, de összességében számszerűen kevés B sejtet igénylő, érési folyamat során alakul ki. A follikuláris sejteken a VCAM-1 és MadCAM adhéziós molekulák kifejeződésének indukciója T sejt függő; az indukció eredménye a marginális zóna stromális összetevőivel részvételével kialakuló folyamatos stroma-kompartment.
- Kimutatta, hogy a follikuláris dendritikus sejtek B sejt-aktiváló hatása az életkorral csökken, aminek a hátterében a komplement-receptorok (CR1.2) és az Fc receptorok (CD16/32 FcγRIIB) megváltozott egyensúlya áll.
- Leírta, hogy a MARCO scavenger receptor a follikuláris dendritikus sejtekhez asszociálva a „conduit” hálózatban halmozódik fel; ez a folyamat érett marginális zóna makrofágokat és follikuláris dendritikus sejtek indukciójára képes B-sejteket igényel.
- Kimutatta, hogy a lép érpálya-fejlődése az Nkx2-3 transzkripciós faktor és a LTβR közös irányítása alatt áll. Az Nkx2-3 hiánya a lép szövet-specifikus érpálya-szerkezetének nyirokcsomó-szerű mintázat-váltását okozza, ugyanakkor Nkx2-3 hiányában sem válik a lép globálisan LtβR-függővé.
- A nyirokcsomókhoz hasonlóan Nkx2-3 hiányban a Peyer-plakkokban is periferiális nyirokcsomó adresszin (PNAd)-indukciót igazolt.
- Kimutatta, hogy az Nkx2-3 transzkripciós faktor expressziója humán és egér lépben hasonló (CD31+/CD34-/vWF +) ér fenotípust eredményez, ezzel szemben humán bél lamina propria kötőszöveti-vaszkuláris elemeinél nem figyelhető meg az a korreláció.
- Egy IgH-Nkx2-3 kromoszomális transzlokáció által okozott leukémia vizsgálatára létrehozott transzgenikus egérmodellben megfigyelte a lép szerkezetének fokozatos átépülését, tovább hangsúlyozva ezen transzkripciós faktor kulcsszerepét.

- Igazolta, hogy a bél indukált nyirokszöveti (SILT) fejlődése is károsodik Nkx2-3 hiányában, így az Nkx2-3 hiány protektív hatást fejt ki vastagbél-gyulladás indukciója során.
- Kimutatta, hogy az Nkx2-3 transzkripciós faktor vagy az általa indukált Madcam1 hiánya nem gátolja teljes mértékben a perifériás nyirokcsomók differenciálódását, ami a nyirokszövet- indukáló sejtek embrionális megtapadását elősegítő alternatív adhéziós molekula kapcsolatra utal.
- A szerző kimutatta, hogy munkacsoportjuk által leírt és elnevezett nyirokképlet, a „foliate lymphoid aggregate” B sejt limfoma sejtek bejutási pontja lehet a mezenterialis zsírban haladó nyirokerekben keresztül a hasi nyirokcsomóba.

Különösen időszerű, és emiatt kiemelendő az egyik aspektus: ma a koronavírus miatt is a figyelem középpontjába került a fiatal és az idős immunrendszer különbsége. Az új antigénnel, kórokozókkal szembeni immunválasz időskori csökkenést, gyengülését, korábban főleg a de novo képződő naív immunsejtek számának csökkenésével magyarázták. A nyiroktüszők vizsgálata erre a jelenségre képes alternatív magyarázatot adni: a fiatal állatok follikuláris dendritikus sejtjein nagy denzitásban vannak jelen az FcγRIII receptorerok. A megkötött antigén-multimer kevés megmaradt “szabad” epitopját főleg a B-sejt receptorok ismerik fel, míg a B sejtek Fc receptoraik nem kötnek immunglobulint, illetve immunkomplexet. Az idős állatok FcγRIII denzitása viszont nem elégséges az immunkomplex maradéktalan megkötéséhez, így lehetségessé válik a B sejt receptor és a B sejt FcγRIII keresztkötése, ami nem immunogén, hanem tolerogén szignál.

Kérdéseim a következők:

- Régen ismert, bár időről-időre vitatott tény, hogy a lép hiánya hajlamosít egyes fertőző betegségekre. Hogy időszerű adatokat idézzek, a koronavírus-fertőzéssel kapcsolatos, Angliában, nagyon nagy esetszámon végzett epidemiológiai vizsgálatok szerint a lép hiánya érzékenyít a halálos koronavírus fertőzésre, a lép hiánya önmagában, a többi hajlamosító tényezőről leválasztva, kétszeresére növeli a halálozás valószínűségét. A szerző adatainak tükrében mi a “különleges” a lépben, egyéb nyirokszervekkel összehasonlítva? Más szavakkal, a lép egy a nyirokcsomók közül, és csupán a mérete miatt fontosabb az egyedileg nagyságrendekkel kisebb nyirokcsomóknál, vagy kulcsfontosságú egyedi funkciókkal is rendelkezik?
- Van-e a B sejt limfomasejtek felfedezett új intraperitoneális behatolási útvonalának klinikai relevanciája? Ha igen, elképzelhető-e az új bejutási útvonal blokkolásának terápiás kihasználása, például blokkoló ellenanyagokkal, vagy kis molekulákkal?

- A szerző véleménye szerint használják-e ezt a belépési útvonalat nem malignus sejtek is? Tervezi-e a vizsgálatok kiterjesztését nem malignus B sejtekre, illetve más immunsejtekre, például a más modellekben általuk is használt vitális fluoreszcens festékekkel történő jelöléssel?
- Lehet-e a bél indukált immunszövetek vizsgálatánál kapott eredményeknek direkt relevanciája az IBD vagy a Crohn betegség jobb megismerésében, esetleg terápiájában?
- A fiatal és az idős nyiroktüsző közti különbségek megismerésével elképzelhető-e olyan terápiás eljárás vagy hatóanyag, amivel az időskori antigénprezentáció hatékonyabba tehető? Vagy tekintsük-e úgy azt a mechanizmust, mint az életkorral felhalmozódó memóriasejtek potenciális autoreaktivitása elleni védvonalat?

Összefoglalva, a munka messzemenően alkalmas a nyilvános vita kitűzésére, majd sikeres védést követően az MTA doktora cím megszerzésére.

Szeged, 2020.09.22.



Vizler Csaba, PhD

tudományos főmunkatárs

Szegedi Biológiai Kutatóközpont